

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06073084 A**(43) Date of publication of application: **15.03.94**

(51) Int. Cl.

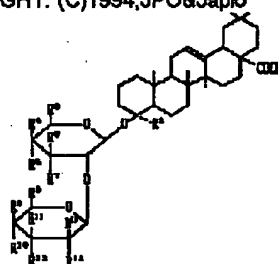
C07H 15/256
A61K 31/70
(21) Application number: **04228756**(22) Date of filing: **27.08.92**(71) Applicant: **SHIRATORI SEIYAKU KK**
(72) Inventor: **SAITO SADAO**
NAGAMURA YOICHI
(54) GLYCOSIDE AND ANTIHEPATITIC AGENT
COMPRISING THE SAME
(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject new compound, composed of a glycoside having a specific molecular structure, capable of manifesting remarkable suppressing effects on hepatopathy, remarkably suppressing activities of aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) in a hepatopathic model induced by carbon tetrachloride with hardly any side effects and useful as an antihepatitic agent, etc.

CONSTITUTION: The objective glycoside is expressed by formula III [R¹ is H, lower alkyl, (protected)monosaccharide residue or (protected)polysaccharide residue; R² is H, methyl or hydroxymethyl; R³ and R⁸ are OH, CH₂OR^{3'} (R^{3'} is H or lower alkanoyl) or COOR^{8'} (R^{8'} is H or lower alkyl); either of R⁴ and R⁵, either of R⁶ and R⁷ or either of R⁹ and R¹⁰ is H and the other is OH or lower alkanoyloxy; either of R¹¹ and R¹² or either of R¹³ and R¹⁴ is H and the other is OH, lower alkanoyloxy, etc.] is obtained by reacting a compound of formula I with a saccharide derivative such as formula II (Ac is acetyl) in methylene chloride in the presence of anhydrous calcium sulfate and a carbonate radical.

This glycoside is capable of manifesting remarkable suppressing effects on hepatopathy and useful as an antihepatitic agent.

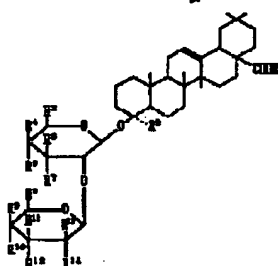
COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio



I



II



III

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73084

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 H 15/256	Z			
A 6 1 K 31/70	ACS	8314-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2(全23頁)

(21)出願番号 特願平4-228756

(22)出願日 平成4年(1992)8月27日

(71)出願人 000234605

白鳥製薬株式会社

千葉県習志野市津田沼6丁目11番24号

(72)発明者 斎藤 節生

埼玉県川越市かわつる三芳野1-21-103

(72)発明者 長村 洋一

愛知県豊明市新田町吉池18-4 豊明マンション501号

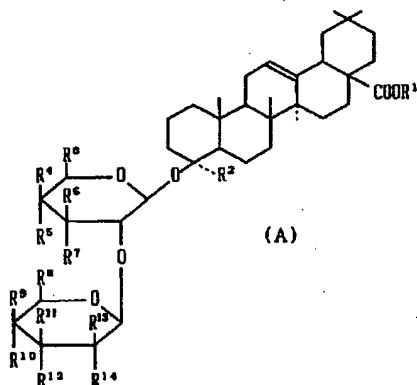
(74)代理人 弁理士 有賀 三幸 (外2名)

(54)【発明の名称】 グリコシド及びこれを含有する抗肝炎剤

(57)【要約】

【構成】 一般式(A)

【化1】



で表わされるグリコシド、及びこれを有効成分として含有する抗肝炎剤。

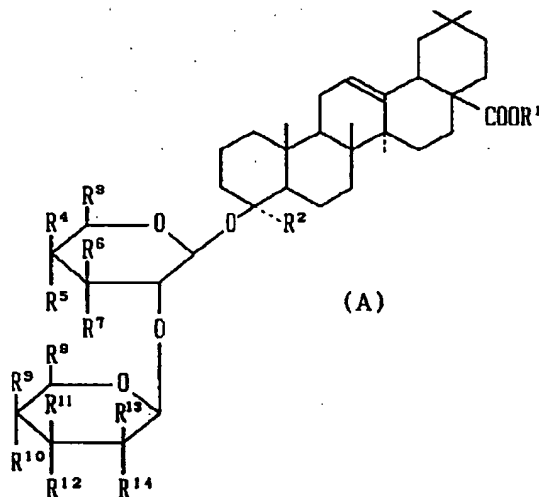
【効果】 化合物(A)は顕著な肝障害抑制効果を示し、抗肝炎剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(A)

*【化1】

*



【式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ基が低級アルカノイル基で保護されていてもよい単糖残基、二糖残基若しくは三糖残基を示し、R² は水素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基を示し、R³ 及びR⁴ はヒドロキシ基、-CH₂OR³' 又は-COO R³' (ここでR³' は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、R⁴' は水素原子又は低級アルキル基を示す) を示し、R⁵ 及びR⁶ のいずれか一方、R⁷ 及びR⁸ のいずれか一方又はR⁹ 及びR¹⁰ のいずれか一方は水素原子を、他方はヒドロキシ基又は低級アルカノイルオキシ基を示し、R¹¹ 及びR¹² のいずれか一方又はR¹³ 及びR¹⁴ のいずれか一方は水素原子を、他方はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基又はヒドロキシ基が低級アルカノイル基で保護されていてもよい単糖残基を示す(ただし、当該他方のうちの一つはヒドロキシ基又は低級アルカノイルオキシ基を示す)】で表わされるグリコシド。

【請求項2】 請求項1記載のグリコシドを有効成分として含有する抗肝炎剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なグリコシド及びこれを有効成分として含有する抗肝炎剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】天然由

来のサポニン、種々の薬理学的又は生理学的活性を有することが知られており、これらの活性の発現にはサポニンのアグリコンの構造のみならず、その分子中の糖の種類、数、コンホメーション、結合様式などにも依存すると予想されている。

【0003】これらのうち、生薬の甘草から単離されたグリチルリチンは、抗アレルギー作用、抗炎症作用を有するため、現在臨床において、肝臓疾患用剤として使用されている。しかしながら、このグリチルリチンは、人に大量に投与すると浮腫や高血圧を引き起こすことが報告されている(A. Kumagai, Y. Tamura, C. Y. Ing, 現代東洋医学, 12, 38 (1981))。

【0004】従って、このような副作用を軽減した肝臓疾患用剤が望まれていた。

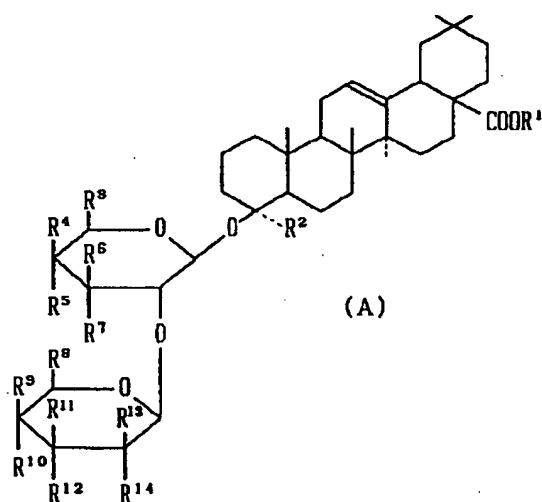
【0005】

【課題を解決するための手段】かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行なった結果、後記一般式(A)で表わされるグリコシドが、優れた抗肝炎作用を有し、しかも副作用の少ないことを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、次の一般式(A)

【0007】

【化2】



【0008】〔式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基又はヒドロキシ基が低級アルカノイル基で保護されていてもよい単糖残基、二糖残基若しくは三糖残基を示し、 R^2 は水素原子、メチル基又はヒドロキシメチル基を示し、 R^3 及び R^4 はヒドロキシ基、 $-CH_2OR^3$ 又は $-COOR^3$ (ここで R^3 は水素原子又は低級アルカノイル基を示し、 R^3 は水素原子又は低級アルキル基を示す)を示し、 R^5 及び R^6 のいずれか一方、 R^7 及び R^8 のいずれか一方又は R^9 及び R^{10} のいずれか一方は水素原子を、他方はヒドロキシ基又は低級アルカノイルオキシ基を示し、 R^{11} 及び R^{12} のいずれか一方又は R^{13} 及び R^{14} のいずれか一方は水素原子を、他方はヒドロキシ基、低級アルカノイルオキシ基又はヒドロキシ基が低級アルカノイル基で保護されていてもよい単糖残基を示す(ただし、当該他方のうちの一つはヒドロキシ基又は低級アルカノイルオキシ基を示す)〕で表わされるグリコシド及びこれを有効成分として含有する抗肝炎剤を提供するものである。

【0009】本発明のグリコシド(A)において、低級

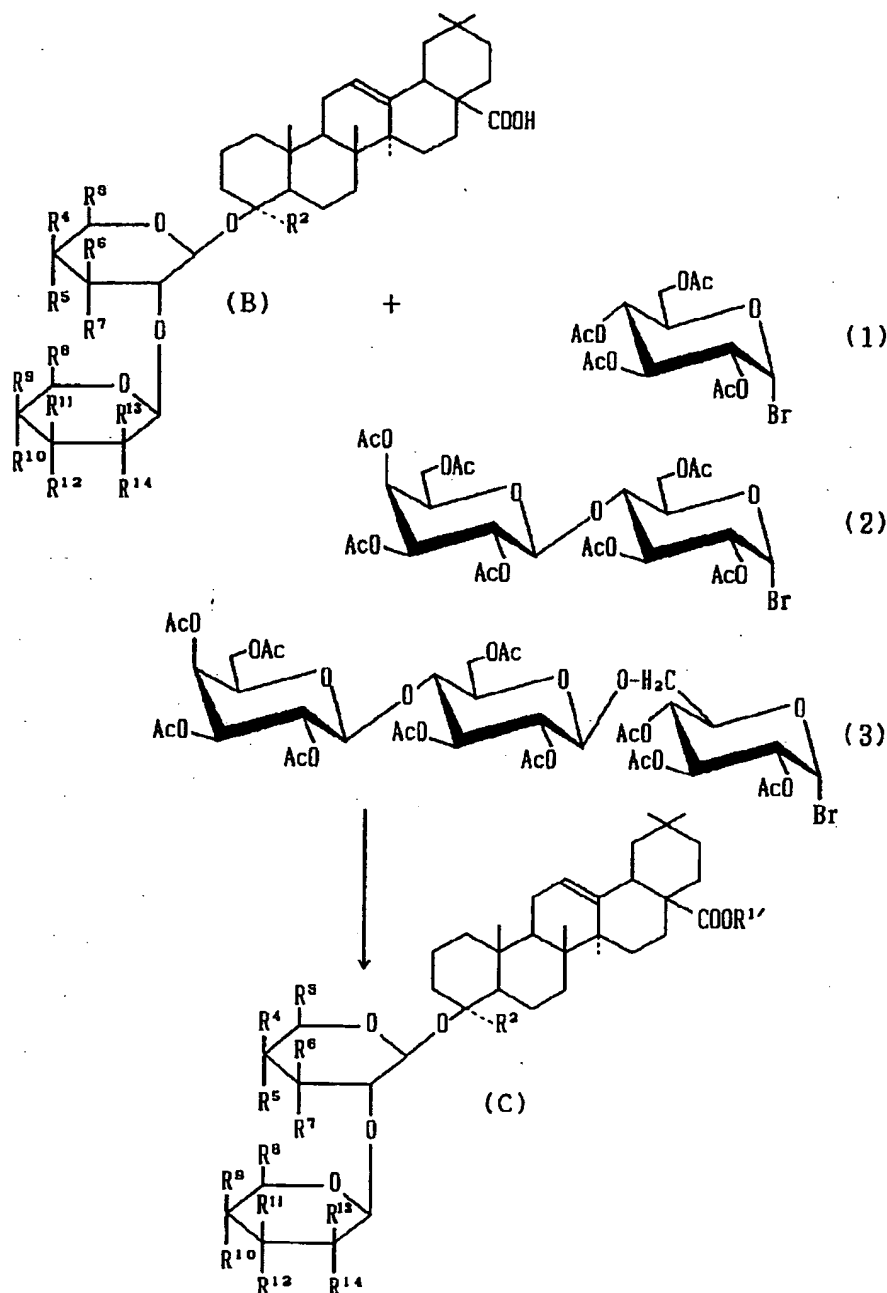
アルキル基としては炭素数1~5の直鎖又は分岐鎖のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。低級アルカノイル基としては炭素数2~5の直鎖又は分岐鎖のアルカノイル基、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基等が挙げられる。また、低級アルカノイルオキシ基としては、炭素数2~5の直鎖又は分岐鎖のアルカノイルオキシ基、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基等が挙げられる。単糖残基としてはグルコピラノシル基、ガラクトピラノシル基、グルクロノピラノシル基等が挙げられる。二糖残基、三糖残基としては、これら単糖類が2又は3個結合した基を挙げることができる。

【0010】本発明のグリコシド(A)のうち、 R^1 が糖のもの(C)は、例えば以下の方法に従って製造することができる。

【0011】

【化3】

(方法1)



【0012】(式中、R^{1'} はヒドロキシ基が低級アルカノイル基で保護されていてもよい単糖残基、二糖残基又は三糖残基を示し、R¹ ~ R¹⁴ は前記と同じ意味を有する)

【0013】すなわち、化合物(B)を、通常の方法により糖誘導体(1)~(3)を用いてグリコシル化反応を行うことにより、本発明のグリコシド(C)を製造することができる。また、グリコシド(C)のうち、R^{1'} が単糖のものは、R^{1'} が二糖のものを、β-グル

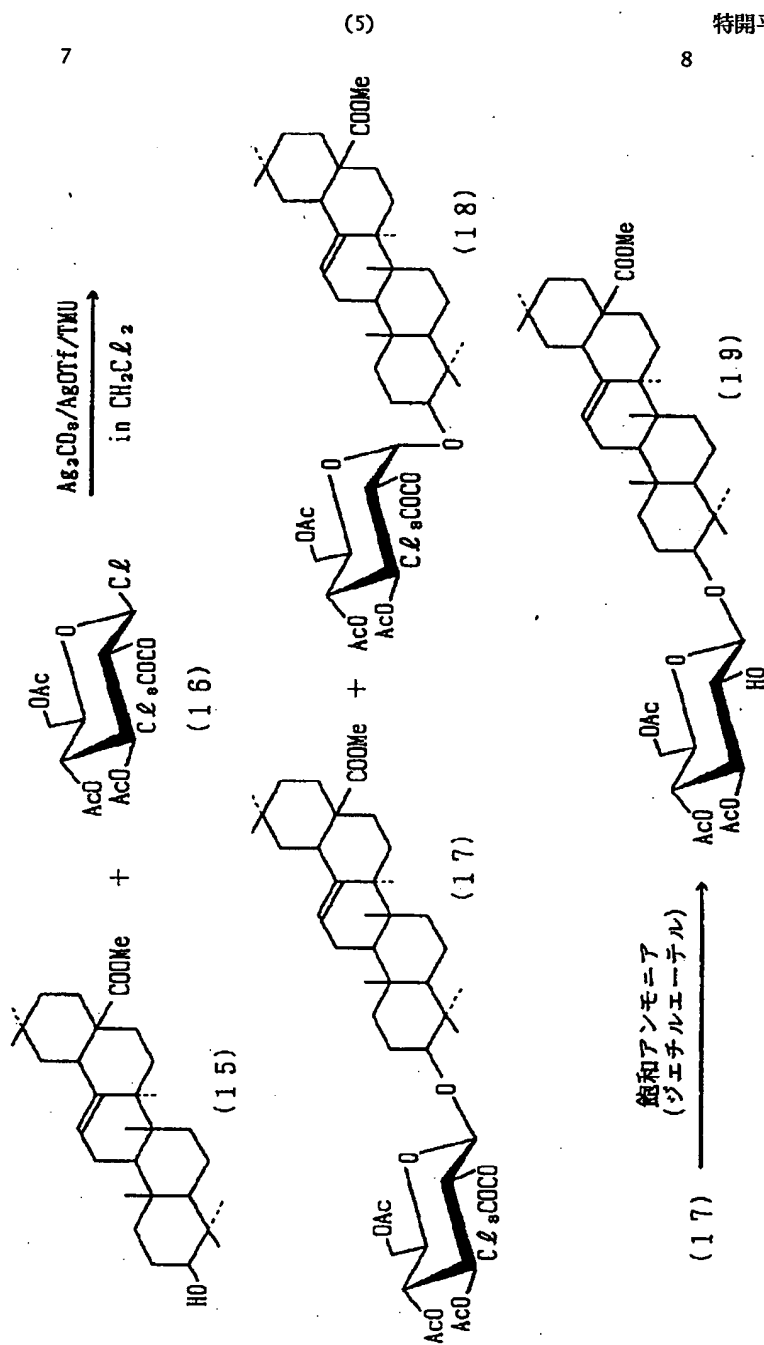
コシダーゼを用いて加水分解することにより、製造することもできる。ここで用いられるβ-グルコシダーゼとしては、例えば、エムルシン等が挙げられる。

【0014】また、本発明のグリコシド(A)のうち、R¹ が水素原子又は低級アルキル基のものは、例えば以下の方法により製造することができる。

【0015】

【化4】

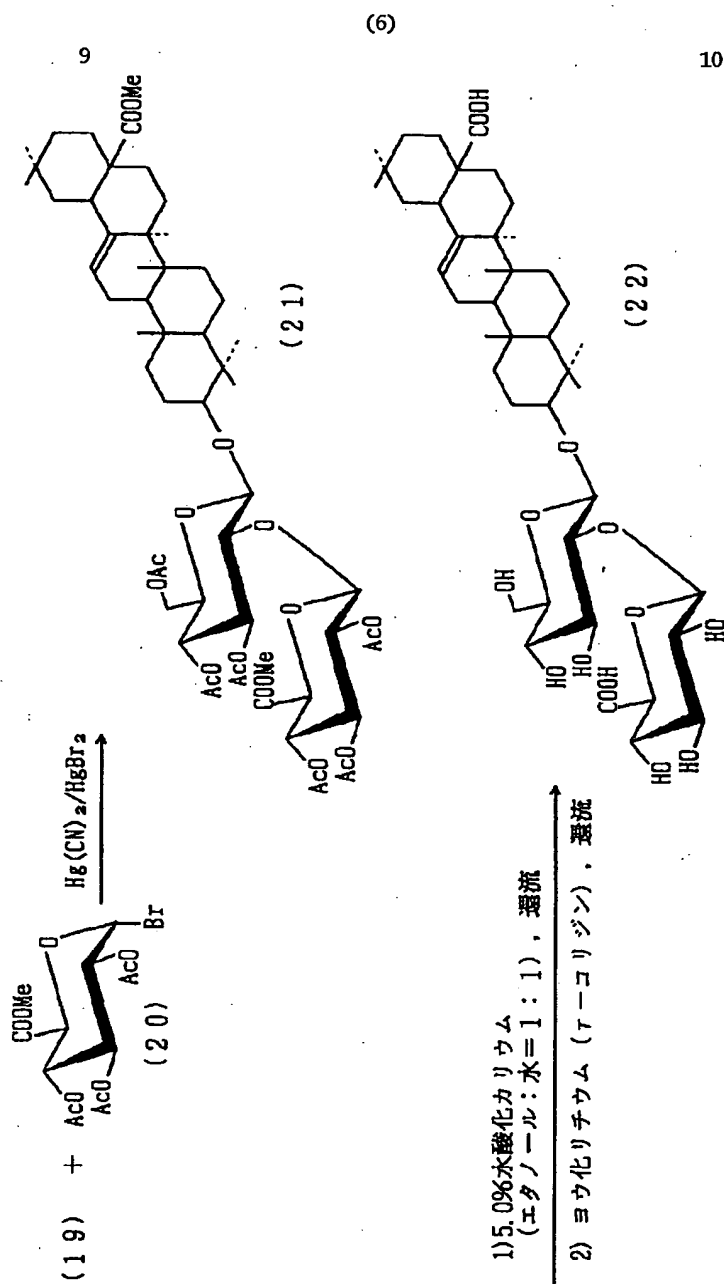
(方法2)



(5)

40 【化5】

【0016】



【0017】すなわち、オレオノール酸メチル(19)と糖β-クロライド(20)を反応させて化合物(21)を得、これを脱トリクロアセチル化して化合物(23)となし、次いでこれを糖プロマイド(24)を反応させることにより、化合物(25)を得ることができる。また、さらに脱保護基反応を行うことにより、化合物(26)を得ることができる。

【0018】上記の如くして得られる本発明化合物(A)を抗肝炎剤として使用する場合、その投与量は患者の体重、年齢、性別、投与方法、体調、病状などにより異なるが、経口投与の場合は体重1kg当り一日に0.4mg~200mg、非経口投与の場合は体重1kg当り一日に0.08mg~40mg程度が適当である。

【0019】本発明の抗肝炎剤は、通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐剤などの種々の剤形とすることができる。経口用固型製剤を製造するには、化合物(A)に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤、増量剤、被覆剤、糖衣剤などを加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、坐剤等とすることが好ましい。注射剤を調製する場合は、化合物(A)を注射用蒸留水等の水性担体の溶解、分散、乳化等することが好ましい。

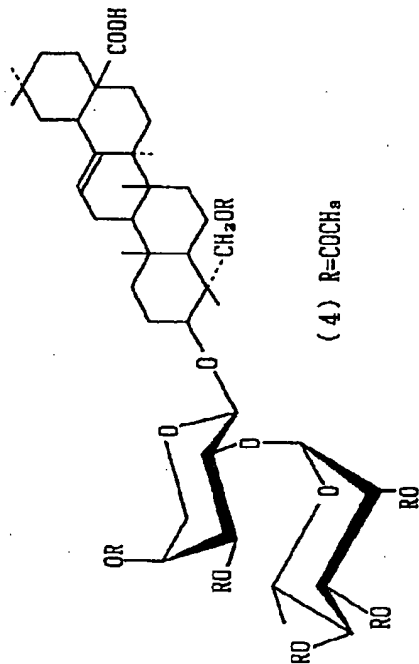
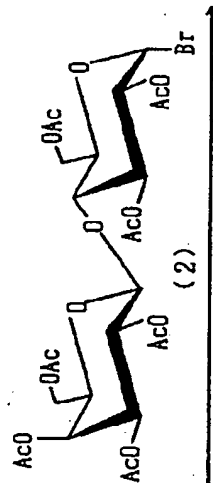
【0020】

【発明の効果】本発明の化合物(A)は、以下に示す試験例から明らかな如く、四塩化炭素で誘発される実験肝

11

障害モデルにおいて、AST、ALT活性を著しく抑制し、顕著な肝障害抑制効果を示す。従って、本発明化合物(A)を有効成分として含有する本発明の抗肝炎剤は、優れた抗肝炎作用を有し、しかも副作用の少ないものである。

【0021】



*

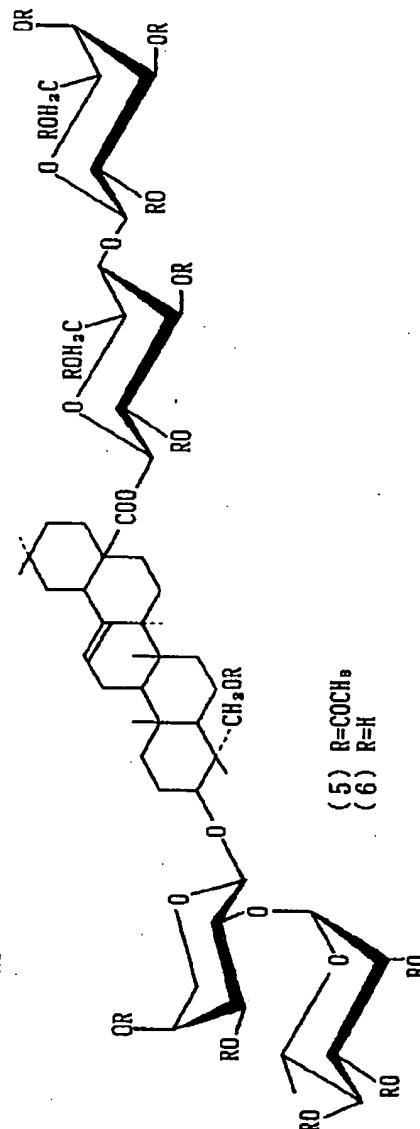
12

*【実施例】次に、実施例を挙げて本発明を更に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例1

【0022】

【化6】



【0023】(1) エステルグリコシデーション
化合物(4) 1.0gを乾燥塩化メチレン20mlに溶解し、無水硫酸カルシウム(W. A. Hammond Drierite Co. 製) 6.0g及び炭酸銀850mgを加えて1時間攪拌した後、化合物(2) 4.0gトリフルオロメタンスルホン酸銀(AgOTf) 384mg及び1,1,3,3-テトラメチル尿素(TMU) 215μlを加えて再び36時間攪拌した。反応液を濾過し

50

た後、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-アセトン、7.5%勾配)に付し、油状物の残渣4.88gを得、さらに高速液体クロマトグラフィー[ODS 10mmφ×250mm(20%水-メタノール)]により、油状物のβ-グリコシド(5) 830mg(収率51.3%)及びα-グリコシド(5') 73mg(収率4.5%)を得た。

化合物(5):

FAB-MS m/z :1643 $[M+Na]^+$.

1H -NMR($CDCl_3$):表1

^{13}C -NMR(C_6D_6N):表2

Anal. Calcd for $C_{59}H_{112}O_{19}$: C, 58.51; H, 6.96

Found C, 58.51; H, 7.01

化合物(5)の α -異性体(5'):

FAB-MS m/z :1643 $[M+Na]^+$.

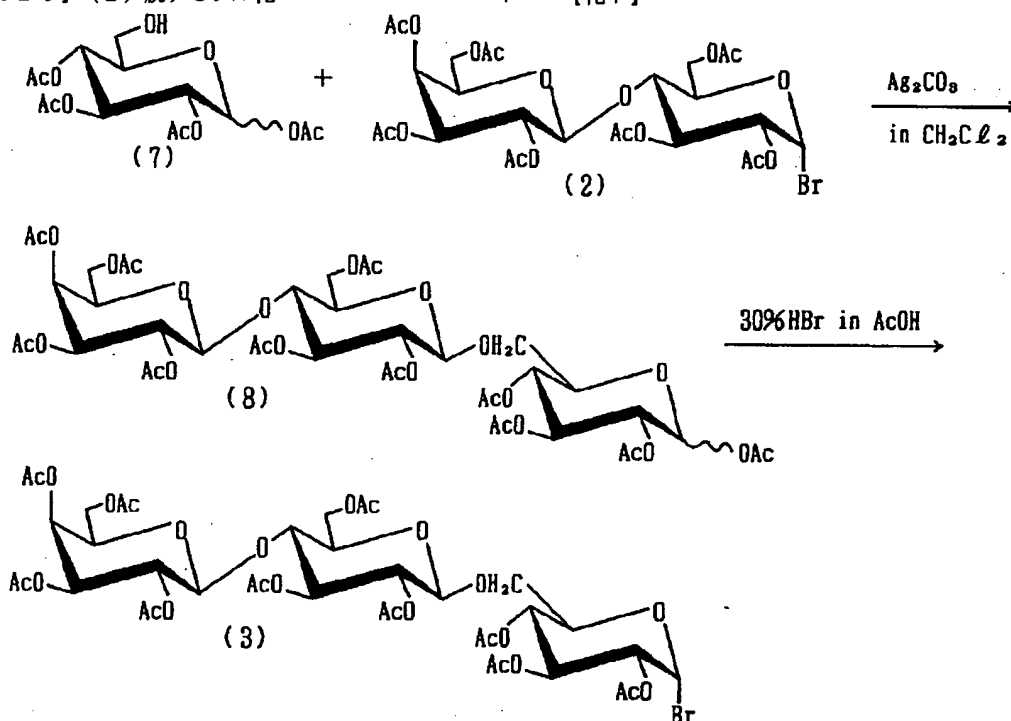
1H -NMR($CDCl_3$):表1

^{13}C -NMR(C_6D_6N):表2

Anal. Calcd for $C_{59}H_{112}O_{19}$: C, 58.51; H, 6.96

Found C, 58.19; H, 7.11

[0024] (2) 脱アセチル化



[0026] (1) 化合物(8)の合成

D-グルコース20gを乾燥ピリジン300mlに溶解し、トリフェニルメチルクロライド34gを加え、攪拌して溶解した後、1晩放置した。反応液に無水酢酸300mlを加えて再び一昼夜攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出し、飽和重曹水溶液、水の順に洗い、硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣を70%酢酸水溶液200mlに溶かして2時間還流し、濾過した後、濾液を塩化メチレンで抽出し、飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して残渣を得た。これを、ジエチルエーテル/石油エーテルで再結晶して化合物(7)32.07g (mp. 40°C, 収率82.9%)を得た。化合物(7)5.4gを乾燥塩化メチレン20mlに溶かし、無水硫酸カルシウム6.0g及び炭酸銀

*化合物(5)450mgを5.0%水酸化カリウムメタノール溶液2mlに溶解し、室温で1時間放置した後、酢酸で中和(pH6~7)した。次いで、イオン交換樹脂(アンバーライトMB-3)に付し、溶出液にピリジンを加えて減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:35:10)で精製し、化合物(6)240mg(収率80.4%)を得た。

FAB-MS m/z :1097 $[M+Na]^+$.

10 ^{13}C -NMR(C_6D_6N):表3及び表4

参考例

[0025]

[化7]

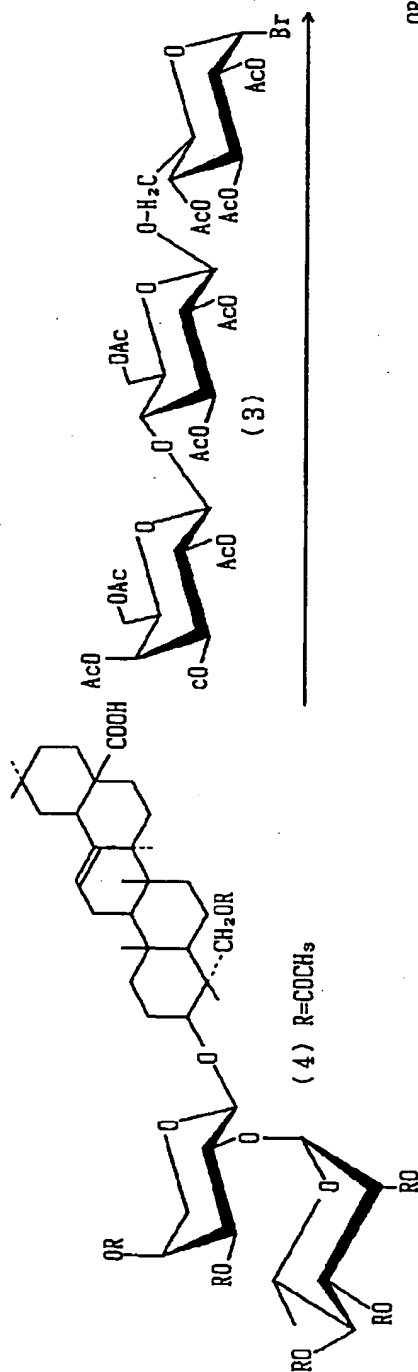
4. 3gを加えて1時間攪拌した後、化合物(2)13.0gを加えて再び一晩攪拌した。反応液を濾過し、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥後減圧濃縮し、カラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 -MeOH, 1.0%勾配)に付し、化合物(8)7.3g(収率48.7%)を得た。

化合物(8):FAB-MS m/z :989 $[M+Na]^+$.

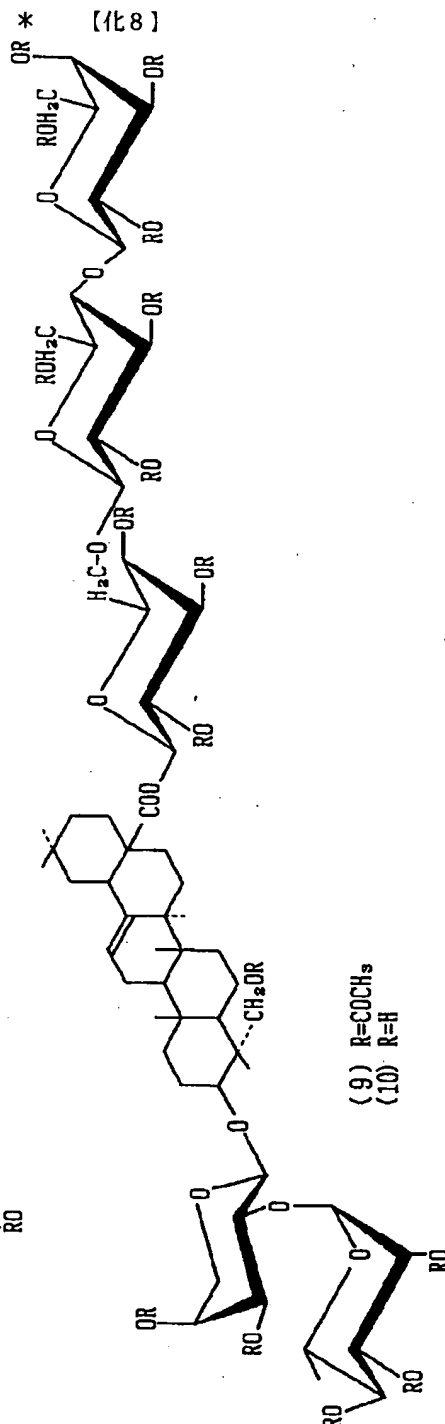
(2) 化合物(3)の合成

氷冷下、化合物(8)5.6gを30%臭化水素酢酸溶液150mlに溶解し、30分攪拌し、反応液を氷水中に注ぎ込み、塩化メチレンにより抽出し、飽和重曹水溶液、水の順に洗浄した。これを硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して得た残渣をカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-アセトン, 13%勾配)に付し、化合物(3)3.4g(収率59.6%)を得た。

FAB-MS m/z :1009[M+Na]⁺.
【0027】実施例2



(9)
*【0028】
*【化8】



【0029】(1) エステルグリコシデーション
化合物(4) 1.0 gを乾燥塩化メチレン10 mlに溶解し、無水硫酸カルシウム7.0 g及び炭酸銀1.37 gを加えて1時間攪拌した後、化合物(3) 800 mgを加えて再び28時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム

上で乾燥した後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-アセトン、24:5%勾配)に付し、化合物(9) 280 mg(収率14.7%)を得た。

¹H-NMR(CDC₃) : 表1

【0030】(2) 脱アセチル化

化合物(9) 280mgを5.0%水酸化カリウムメタノール溶液2mlに溶解し、室温で1時間放置し、次いで酢酸により、中和(pH6~7)した後、イオン交換樹脂アンバーライトMB-3に付し、溶出液にピリジンを加えて減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:35:1)に付し、化合物(10) 75mg(収率41.3%)*

*を得た。

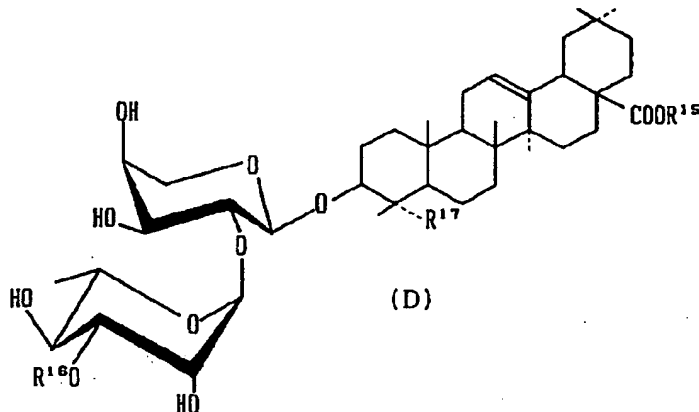
FAB-MS m/z:1259[M+Na]⁺.

¹³C-NMR(C₆D₆N):表3及び表4

【0031】実施例3

【0032】

【化9】



(D)

【0033】化合物(11)〔式(D)中、R¹⁵=-β-D-Glc(1→6)-β-D-Glc、R¹⁶=H、R¹⁷=-CH₃〕200mgを0.1M酢酸緩衝液(pH4.7)4mlに、溶解し、Triton X-100 0.5ml及びエムルシン(アーモンドより調製)50mgを加え、37℃で14時間インキュベートした。反応液にエタノール4mlを加え、80℃で5分間加熱した後、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:35:20~10)に付し、化合物(12)〔式(D)中、R¹⁵=-β-D-Glc、R¹⁶=H、R¹⁷=-CH₃〕150mg(収率88.6%)を得た。

FAB-MS m/z:919[M+Na]⁺.

¹³C-NMR(C₆D₆N):表3、表5

【0034】実施例4

化合物(13)〔式(D)中、R¹⁵=-β-D-Glc(1→6)-β-D-Glc、R¹⁶=-β-D-Glc、R¹⁷=-CH₃〕200mgを0.1M酢酸緩衝液(pH4.7)4mlに溶解し、Triton X-100 0.5ml及びエムルシン(アーモンドより調製)50mgを加え、37℃で14時間インキュベートした。反応液にエタノール4mlを加え、80℃で5分間加熱した後、濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:35:20~10)に付し、化合物(14)〔式(D)中、R¹⁵=-β-D-Glc、R¹⁶=-β-D-Glc、R¹⁷=-CH₃〕130mg(収率75.0%)を得た。

FAB-MS m/z:1081[M+Na]⁺.

¹³C-NMR(C₆D₆N):表3、表5

【0035】実施例5

(1) 化合物(15)と化合物(16)のグリコシレーション

オレアノール酸メチル(15)1.0gを乾燥塩化メチレン5mlに溶解し、無水硫酸カルシウム2.0g及び炭酸銀1.5gを加え、容器の回りを遮光して、1時間攪拌した後、糖β-クロライド(16)7.5g、トリフルオロメタンスルホン酸銀(Ag-OTf)855mg及び1,1,3,3-テトラメチル尿素(TMU)405μlを加え、室温で更に20時間攪拌した。反応液を濾過した後、飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濃縮してオイル状の残渣を得た。カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、1.5%勾配)に付し、化合物(17)の粗物及び(18)の粗物を得た。

【0036】(2) 化合物(17)の粗物の脱トリクロロアセチル化

化合物(17)の粗物を飽和アンモニアエーテル溶液20mlに溶かし、氷冷下、5分間攪拌して減圧により溶媒を留去、各残渣をカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、6.0%勾配)に付し、化合物(19)を得た。メタノールより結晶化して(19)700mg〔収率43.4%(化合物(15)からの収率)〕を得た。

mp.>300℃

FAB-MS m/z:781[M+Na]⁺.

¹H-NMR(CDCI₃):表6

Anal.Calcd for C₄₁H₆₆O₁₁:C,68.05;H,8.76

Found C,67.84;H,8.83

【0037】(3) 化合物(19)と化合物(20)の

グリコシデーション

化合物(19) 280mgを乾燥塩化メチレンに溶解し、遮光して、無水硫酸カルシウム300mg、シアン化水銀(II) 314mg及び臭化水銀452mgを加え、1時間攪拌した後、糖ブロム体(20) 550mgを加えて再び3日間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、7.0%勾配)及び高速液体クロマトグラフィー〔ODS 10mmφ×250mm(20%水-アセトン)〕に付し、化合物(21) 210mg(収率52.9%)を得た。FAB-MS m/z:1097[M+Na]⁺.

¹H-NMR(CDCl₃):表8

Anal. Calcd for C₄₂H₆₆O₁₀: C, 62.55; H, 7.69

Found C, 62.35; H, 7.75

【0038】(4)化合物(21)の脱保護基反応

*化合物(21) 980mgを170℃でγ-コリジン2mlに溶解した後、120℃に冷却し、ヨウ化リチウム500mgをあらかじめγ-コリジン2mlに加熱して溶かした溶液を加え、再びアルゴン気流下、170℃に加熱して2時間攪拌し、冷却後、酢酸で中和(pH6~7)した。次いで、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:35:20~15)に付し、本発明のグリコシド(22) 340mg(収率46.9%)を得た。

10 [α]_D²⁰ -32.4° (c=1.85, ピリジン)

FAB-MS m/z:817[M+Na]⁺.

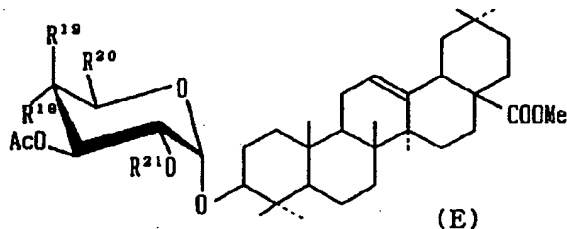
¹³C-NMR(C₆D₆N):表10

【0039】実施例6

(1)化合物(18)の粗物の脱トリクロロアセチル化

【0040】

*【化10】



(E)

【0041】化合物(18)の粗物を飽和アンモニアエーテル溶液20mlに溶かし、氷冷下、5分間攪拌した後、減圧により溶媒を留去した。各残渣をカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、6.0%勾配)に付し、メタノールより結晶化して化合物(23)〔式(E)中、R¹⁹=OAc、R¹⁹=R²¹=H、R²⁰=CH₂OAc〕630mg〔収率39.1%(化合物(15)からの収率)〕を得た。

mp.>300℃

* FAB-MS m/z:781[M+Na]⁺.

¹H-NMR(CDCl₃):表6

Anal. Calcd for C₄₁H₆₆O₁₁: C, 68.05; H, 8.76

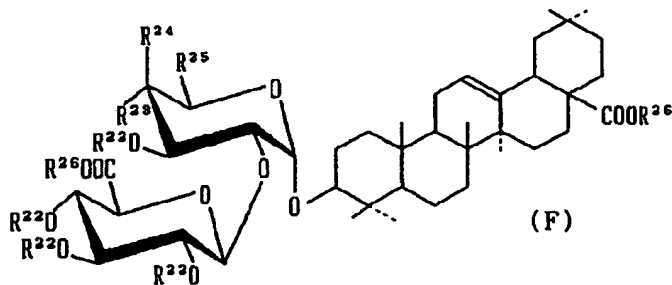
Found C, 67.69; H, 8.91

【0042】(2)化合物(23)と化合物(20)のグリコシデーション

【0043】

【化11】

※



(F)

【0044】化合物(23) 472mgを乾燥塩化メチレンに溶解し、遮光して、無水硫酸カルシウム300mg、シアン化水銀(II) 360mg及び臭化水銀(II) 490mgを加え、1時間攪拌した後、糖ブロム体(20) 760mgを加えて再び1日間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、カラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、10.0%勾配)及び高速液体クロマトグラフィー〔ODS 10mmφ×250mm

(20%水-アセトン)〕に付し、本発明のグリコシド(24)〔式(F)中、R²³=Ac、R²³=OAc、R²⁴=H、R²⁵=CH₂OAc、R²⁶=CH₃〕350mg(収率52.3%)を得た。

FAB-MS m/z:1097[M+Na]⁺.

¹H-NMR(CDCl₃):表8

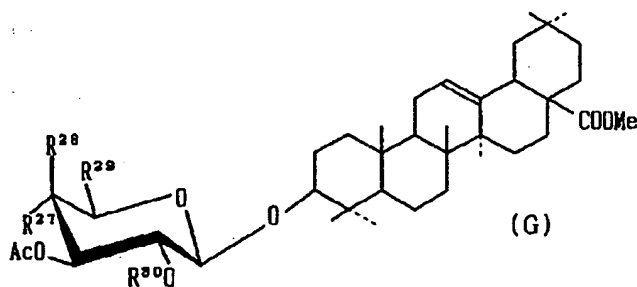
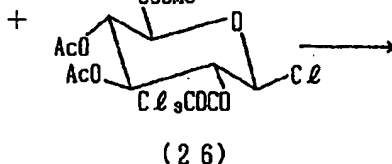
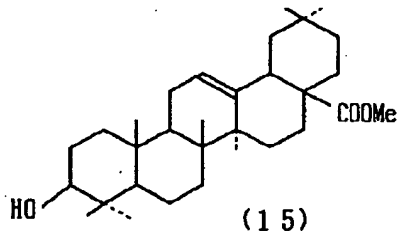
Anal. Calcd for C₄₂H₆₆O₁₀: C, 62.55; H, 7.69

Found C, 62.41; H, 7.87

【0045】(3)化合物(24)の脱保護基反応

21

化合物(24) 115mgを170℃でγ-コリジン2mlに溶解し、120℃に冷却して、ヨウ化リチウム500mgをあらかじめγ-コリジン2mlに加熱して溶かした溶液を加え、再びアルゴン気流下、170℃で2時間攪拌し冷却後、酢酸で中和(pH6~7)した。次いで、減圧濃縮して得た残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:35:20~15)に付し、本発明のグリコシド(25)〔式(F)中、 $R^{21}=R^{22}=R^{23}=H$, $R^{24}=OH$, $R^{25}=CH_2OH$ 〕6 *



【0048】オレアノール酸メチル(15) 2.0gを乾燥塩化メチレン3mlに溶解し、無水硫酸カルシウム1.5g及び炭酸銀1.1gを加え、容器の回りを遮光して、1時間攪拌した後、糖β-クロライド(26) 18.0g、トリフルオロメタンスルホン酸銀(Ag-OTf) 6.6g及び1,1,3,3-テトラメチル尿素(TMU) 3.7mlを加え、室温で3日間攪拌した。反応液を濾過した後、飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。濾過後、濃縮してオイル状の残渣を得た。残渣はカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-アセトン、0.6%勾配)に付し、化合物(27)の粗物〔式(G)中、 $R^{27}=OAc$, $R^{28}=H$, $R^{29}=COOCH_3$, $R^{30}=COCCl_3$ 〕及び(28)の粗物〔式(E)中、 $R^{28}=OAc$, $R^{29}=H$, $R^{30}=COOCH_3$, $R^{31}=COCCl_3$ 〕を得た。
【0049】(2)化合物(27)の粗物の脱トリクロ

22

* 3mg(収率74.1%)を得た。

FAB-MS m/z : 817 $[M+Na]^+$.

^{13}C -NMR(C_6D_6N): 表10

【0046】実施例7

(1)化合物(15)と化合物(26)のグリコシデーション

【0047】

【化12】

ロアセチル化

化合物(27)を飽和アンモニアエーテル溶液10mlに溶解し、氷冷下、5分間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、6.0%勾配)に付し、オイル状の化合物(29)〔式(G)中、 $R^{27}=OAc$, $R^{28}=H$, $R^{29}=COOCH_3$, $R^{30}=H$ 〕1.42g〔収率44.9%(化合物(15)からの収率)〕を得た。

FAB-MS m/z : 767 $[M+Na]^+$.

1H -NMR($CDCl_3$): 表7

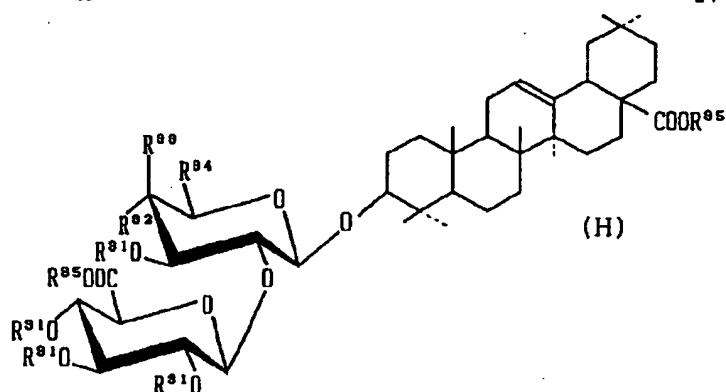
Anal. Calcd for $C_{42}H_{66}O_4$: C, 67.72; H, 8.66

Found C, 67.41; H, 8.83

【0050】(3)化合物(29)と化合物(20)のグリコシデーション

【0051】

【化13】



【0052】化合物(29) 350mgの乾燥塩化メチレン2ml溶液に、無水硫酸カルシウム200mg、シアン化水銀(II) 238mg及び臭化水銀(II) 336mgを加え、1時間攪拌した後、糖ブロム体(20) 700mgを加え、4日間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して得た残渣をカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、6.0%勾配)に付し、本発明のグリコシド(30)〔式(H)中、 $R^{91}=Ac$ 、 $R^{92}=OAc$ 、 $R^{93}=H$ 、 $R^{94}=COOCH_3$ 、 $R^{95}=CH_3$ 〕270mg(収率54.2%)を得た。

FAB-MS m/z :1083 $[M+Na]^+$.

1H -NMR($CDCl_3$):表9

Anal. Calcd for $C_{57}H_{96}O_{11}$: C, 62.25; H, 7.60

Found C, 62.13; H, 7.78

【0053】(4) 化合物(30)の脱保護基反応

化合物(30) 150mgを5.0%水酸化カリウム溶液2ml(エタノール:水=1:1)に溶かし、5時間還流した。反応後、酢酸で中和し、減圧濃縮し、残渣を170℃で γ -コリジン2mlに溶解し、120℃に冷却した後、ヨウ化リチウム500mgをあらかじめ γ -コリジン2mlに加熱しておいた溶液を加え、再びアルゴン気流下、170℃で2時間攪拌し冷却後、酢酸で中和(pH6~7)した。次いで、減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=65:35:20~10)に付し、本発明のグリコシド(31)〔式(H)中、 $R^{91}=R^{92}=R^{93}=H$ 、 $R^{94}=OH$ 、 $R^{95}=COOH$ 〕100mg(収率85.5%)を得た。

$[\alpha]_D^{20} +41.0^\circ$ (c=1.34, ピリジン)

FAB-MS m/z :853 $[M-1+2Na]^+$.

^{13}C -NMR(C_6D_6N):表10

【0054】実施例8

(1) 化合物(28)の粗物の脱トリクロロアセチル化
実施例7(1)で得た化合物(28)の粗物を飽和アンモニアエーテル溶液10mlに溶解し氷冷下、5分間攪拌して減圧下により溶媒を留去して得た残渣をカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、6.0%勾

配)に付し、オイル状の化合物(32)〔式(E)中、 $R^{90}=OAc$ 、 $R^{91}=R^{92}=H$ 、 $R^{93}=COOCH_3$ 〕730mg〔収率23.3%(化合物(19)からの収率)〕を得た。

FAB-MS m/z :767 $[M+Na]^+$.

1H -NMR($CDCl_3$):表7

Anal. Calcd for $C_{47}H_{76}O_{11}$: C, 67.72; H, 8.66

Found C, 67.29; H, 8.72

【0055】(2) 化合物(32)と化合物(20)のグリコシデーション

化合物(32) 675mgを乾燥塩化メチレン18mlに溶解し、無水硫酸カルシウム600mg、シアン化水銀(I) 457mg及び臭化水銀(II) 635mgを加え、室温で1時間攪拌した後、化合物(20) 1.4gを加えて更に5日間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を氷水に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素カリウム水溶液、水の順に洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濃縮して得た残渣をカラムクロマトグラフィー(ベンゼン-酢酸エチル、12%勾配)に付し、次いで分取高速液体クロマトグラフィー(ODS-4251、メタノール、1ml/min、35℃)で精製して本発明のグリコシド(33)〔式(F)中、 $R^{91}=Ac$ 、 $R^{92}=OAc$ 、 $R^{93}=H$ 、 $R^{94}=COOCH_3$ 、 $R^{95}=CH_3$ 〕740mgを得た。(収率77.0%)。

FAB-MS m/z :1083 $[M+Na]^+$.

1H -NMR($CDCl_3$):表9

Anal. Calcd for $C_{57}H_{96}O_{11} \cdot 1/2H_2O$: C, 61.72; H, 7.63.

Found C, 61.73; H, 7.50

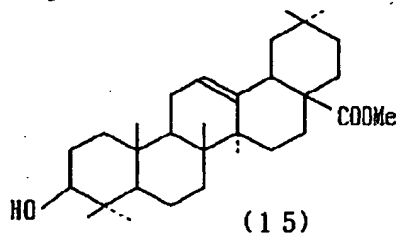
【0056】(3) 化合物(33)の脱保護基反応

化合物(33) 670mgを、実施例7(4)と同様に処理して脱アセチル体354mgを得た。このものを γ -コリジン7mlに溶解し、ヨウ化リチウム500mgを予め γ -コリジン2mlに加熱して溶かした溶液を加え、アルゴン気流下、160℃で12.5時間攪拌した。反応液を酢酸で中和した後、減圧濃縮して残渣を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:水=63:35:20~10)に付し、本発明のグ

25

リコシド (34) [式 (F) 中、 $R^{22}=R^{24}=R^{26}=H$, $R^{23}=OH$, $R^{25}=COOH$] 193.6mg (収率 37.91%) を得た。

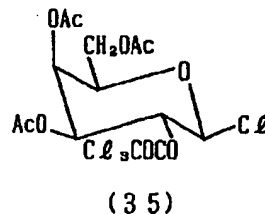
FAB-MS m/z : 853 $[M-1+2Na]^+$.



*

* ^{13}C -NMR (C_6D_6N): 表 10
[0057]
[化 14]

+



[0058] 実施例 9

(1) 化合物 (15) と化合物 (35) のグリコシデーション

オレオノール酸メチル (15) 5.0g の乾燥塩化メチレン 10ml 溶液に、無水硫酸カルシウム 5.0g 及び炭酸銀 2.8g を加え、容器の回りを遮光して、1時間攪拌した後、糖β-クロライド (35) 27.0g、トリフルオロメタンスルホン酸銀 ($Ag-OTf$) 13.9g 及び 1, 1, 3, 3-テトラメチル尿素 (TMU) 7.6ml を加え、室温で 4日間攪拌した。反応液を濾過し、飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濃縮してオイル状の残渣を得た。残渣はカラムクロマトグラフィー (ベンゼン-アセトン、4.0% 勾配) に付し、化合物 (36) の粗物 [式 (G) 中、 $R^{27}=H$, $R^{28}=OAc$, $R^{29}=CH_2OAc$, $R^{30}=COCCl_3$] 及び化合物 (37) の粗物 [式 (E) 中、 $R^{18}=H$, $R^{19}=OAc$, $R^{20}=CH_2OAc$, $R^{21}=COCCl_3$] を得た。

[0059] (2) 化合物 (36) の粗物の脱トリクロロアセチル化

化合物 (36) の粗物を飽和アンモニアエーテル溶液 10ml に溶解し、氷冷下、5分間攪拌し、減圧により溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ベンゼン-酢酸エチル、6.0% 勾配) に付し、オイル状の化合物 (38) [式 (G) 中、 $R^{27}=H$, $R^{28}=OAc$, $R^{29}=CH_2OAc$, $R^{30}=H$] 3.86g [収率 47.9% (化合物 (15) からの収率)] を得た。

FAB-MS m/z : 781 $[M+Na]^+$.

1H -NMR ($CDCl_3$): 表 6

Anal. Calcd for $C_{41}H_{66}O_{11}$: C, 68.05; H, 8.76

Found C, 67.92; H, 8.82

[0060] (3) 化合物 (38) と化合物 (20) のグリコシデーション

化合物 (38) 1.0g を乾燥塩化メチレンに溶解し、無水硫酸カルシウム 1.0g、シアン化水銀 (II) 6.

20

30

40

50

3g 及び臭化水銀 (II) 9.1g を加えて 1時間攪拌した後、糖ブロム体 (20) 11.6g を加えて再び 3日間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮で得た残渣をカラムクロマトグラフィー (ベンゼン-酢酸エチル、10.0% 勾配) 及び高速液体クロマトグラフィー (ODS 10mmφ×250mm (メタノール)) に付し、オイル状の本発明グリコシド (39) [式 (H) 中、 $R^{31}=Ac$, $R^{32}=H$, $R^{33}=OAc$, $R^{34}=CH_2OAc$, $R^{35}=CH_3$] 1.1g (収率 77.6%) を得た。

FAB-MS m/z : 1097 $[M+Na]^+$.

1H -NMR ($CDCl_3$): 表 8

Anal. Calcd for $C_{53}H_{82}O_{16}$: C, 62.55; H, 7.69

Found C, 62.43; H, 7.79

[0061] (4) 化合物 (39) の脱保護基反応

化合物 (39) 1.1g を 5.0% 水酸化カリウム溶液 5ml (エタノール: 水 = 1:1) で 5時間還流し、冷却後、酢酸で中和し、減圧濃縮して得た残渣を 170°C で γ-コリジン 10ml に溶解し、120°C に冷却した後、ヨウ化リチウム 500mg をあらかじめ γ-コリジン 2ml に加熱して溶かした溶液を加え、再びアルゴン気流下、170°C で 2時間攪拌し、冷却後、酢酸で中和 (pH 6~7) した。次いで、減圧濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 水 = 63:35:20~15) に付し、本発明グリコシド (40) [式 (H) 中、 $R^{31}=R^{32}=R^{33}=H$, $R^{34}=OH$, $R^{35}=CH_2OH$] 490mg (収率 60.3%) を得た。

$[\alpha]_D^{20} +7.3^\circ$ (c=2.06, ピリジン)

FAB-MS m/z : 817 $[M+Na]^+$.

^{13}C -NMR (C_6D_6N): 表 10

[0062] 実施例 10

(1) 化合物 (41) の合成

実施例 9 (1) で得られた化合物 (37) の粗物を氷冷

27

下、飽和アンモニアエーテル溶液10mlに溶解し、5分間攪拌する。反応液を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン-酢酸エチル、6.0%勾配）に付し、オイル状の化合物（41）〔式（E）中、 $R^{18}=H$ 、 $R^{19}=OAc$ 、 $R^{20}=CH_2OAc$ 、 $R^{21}=OH$ 〕3.86g〔収率47.9%（化合物（15）からの収率）〕を得た。

FAB-MS m/z :781 $[M+Na]^+$.

Anal.Calcd for $C_{43}H_{66}O_{11}$:C,68.05;H,8.76

Found C,67.92;H,8.82

【0063】（2）化合物（41）と化合物（20）のグリコシデーション

化合物（41）1.2gを乾燥塩化メチレンに溶解し、無水硫酸カルシウム1.0g、シアン化水銀（II）4.9g及び、臭化水銀（II）7.3gを加え、1時間攪拌した後、糖ブロム体（20）8.8gを加えて再び2日間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を飽和重曹水溶液、水の順に洗浄、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、減圧濃縮して得た残渣をカラムクロマトグラフィー（ベンゼン-酢酸エチル、12.0%勾配）及び、高速液体クロマトグラフィー-HPLC〔ODS 10mmφ×250mm（メタノール）〕に付し、オイル状の本発明グリコシド（42）〔式（F）中、 $R^{22}=Ac$ 、 $R^{23}=H$ 、 $R^{24}=OAc$ 、 $R^{25}=CH_2OAc$ 、 $R^{26}=CH_3$ 〕99

28

0mg（収率58.2%）を得た。

FAB-MS m/z :1097 $[M+Na]^+$.

1H -NMR($CDCl_3$):表9

Anal.Calcd for $C_{66}H_{82}O_{20}$:C,62.55;H,7.69

Found C,62.33;H,7.88

【0064】（2）化合物（42）の脱保護基反応
化合物（42）990mgを5.0%水酸化カリウム溶液（エタノール：水=1：1）5mlで5時間還流した後、酢酸で中和し、減圧濃縮した。残渣を170℃でγ-コリジン8mlに溶解し、120℃に冷却した後、ヨウ化リチウム500mgをあらかじめγ-コリジンに加熱して溶かした溶液2mlを加え、再びアルゴン気流下、170℃に加熱して2時間攪拌し、冷却後、酢酸で中和（pH6～7）した。次いで、減圧濃縮して得た残渣をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：水=65：35：20～15）に付し、本発明グリコシド（43）〔式（F）中、 $R^{22}=R^{23}=R^{26}=H$ 、 $R^{24}=OH$ 、 $R^{25}=CH_2OH$ 〕420mg（収率57.4%）を得た。

20 $[\alpha]_D^{20}+75.0^\circ$ (c=1.40,ピリジン)

FAB-MS m/z :817 $[M+Na]^+$.

1H -NMR(C_6D_6N):表10

【0065】

【表1】

¹H-NMR(CDC l₃)

H-No	(5)	(5')	(9)
CH ₃	0.71, 0.80, 0.90, 0.90, 0.95, 1.08	0.74, 0.80, 0.91, 0.92, 0.94, 1.13	0.73, 0.81, 0.91, 0.91, 0.96, 1.09
H-3			
H-12			
H-23			
H'-23			
Ara-1	4.42(d, J=6.6Hz)	4.20(d, J=6.2Hz)	4.42(d, J=6.3Hz)
-2			
-3			
-4			
-5			
-5'			
Rha-1	5.21(d, J=1.0Hz)	5.22(d, J=1.0Hz)	5.21(d, J=1.0Hz)
-2			
-3			
-4			
-5			
-6			
Glc-1	5.53(d, J=8.1Hz)	6.26(d, J=3.7Hz)	5.52(d, J=8.1Hz)
-2			
-3			
-4			
-5			
-6			
-6'			
Glc'-1			4.47(d, J=7.9Hz)
Gal-1	4.46(d, J=8.1Hz)	4.48(d, J=7.7Hz)	4.46(d, J=7.9Hz)

【0066】

【表2】

$^{13}\text{C-NMR}(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$

C-No	(5)	(5')
C-3	82.3	82.2
C-12	123.4	123.4
C-13	143.0	143.3
C-14	41.0	41.6
C-24	65.1	65.5
C-28	175.4	175.9
C=O	170.3 170.3 170.2 170.2 170.1 170.1 170.0 170.0 170.0 169.6 169.6 169.2 169.0	170.9 170.8 170.8 170.7 170.7 170.7 170.6 170.5 170.4 170.2 170.1 169.9 169.5
CH ₃	21.0 21.0 20.9 20.9 20.9 20.9 20.7 20.7 20.6 20.6 20.6 20.5 20.5	20.0-22.2 13本
Arn-1	103.5	104.0
-2	74.1	74.6
-3	72.0	71.6
-4	69.6	69.5
-5	62.8	63.3
Rhn-1	98.0	98.5
-2	71.0	71.1
-3	67.9	67.5
-4	70.3	70.1
-5	67.1	67.0
-6	17.3	17.7
Glc-1	91.4	89.1
-2	68.6	69.9
-3	69.1	69.0
-4	70.8	71.5
-5	73.3	74.6
-6	61.8	62.0
Gal-1	100.9	101.8
-2	71.1	71.4
-3	72.7	72.4
-4	66.7	65.5
-5	75.8	76.5
-6	60.9	61.2

[0067]

[表3]

 $^{13}\text{C-NMR}(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$

C-No	(6)	(10)	(12)	(14)
1	39.3	39.9	38.9	39.0
2	28.2	28.3	28.1	28.3
3	81.0	81.0	88.8	88.7
4	43.5	43.5	36.5	39.7
5	48.2	48.2	55.9	56.3
6	18.5	18.2	18.5	18.5
7	32.8	33.1	31.9	33.0
8	39.9	39.0	39.9	40.0
9	47.7	49.7	48.1	48.1
10	36.9	36.9	37.0	37.1
11	23.5	23.5	23.4	23.5
12	123.0	122.9	122.9	122.9
13	144.0	144.1	144.1	144.1
14	42.1	42.1	42.2	42.2
15	25.1	23.8	28.2	30.0
16	23.5	23.8	23.7	23.7
17	47.0	46.2	47.0	47.0
18	41.7	41.7	41.8	41.8
19	46.1	46.1	46.2	46.3
20	30.7	30.7	30.8	30.8
21	34.0	34.0	34.0	34.1
22	33.1	33.2	32.5	33.2
23	61.7	61.9	26.5	26.7
24	16.2	16.2	16.9	17.2
25	13.9	13.9	15.6	15.7
26	17.5	17.5	17.5	17.5
27	26.2	26.2	26.1	26.1
28	176.4	176.5	176.4	176.4
29	32.6	33.1	33.1	32.6
30	23.8	23.9	23.8	23.8

[0068]

30 [表4]

$^{13}\text{C-NMR}(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$

C-No	(6)	(10)
Ara-1	104.2	104.2
-2	75.9	75.8
-3	74.5	74.5
-4	69.7	69.7
-5	65.5	65.5
Rha-1	101.6	101.6
-2	72.3	72.2
-3	72.4	72.3
-4	74.1	74.1
-5	69.2	69.2
-6	18.5	18.5
Glc-1	95.2	95.7
-2	72.5	72.4
-3	77.2	78.6
-4	81.5	70.8
-5	77.2	77.2
-6	62.0	69.3
Glc-1		104.9
-2		72.5
-3		76.4
-4		81.8
-5		75.1
-6		62.0
Gal-1	105.8	105.7
-2	73.7	73.9
-3	75.1	74.6
-4	70.0	70.0
-5	77.0	76.5
-6	61.7	62.0

【表5】

 $^{13}\text{C-NMR}(\text{C}_5\text{D}_5\text{N})$

C-No	(12)	(14)
3-O-sugar		
Ara-1	104.6	105.4
-2	76.0	75.6
-3	74.1	74.6
-4	68.4	69.8
-5	64.4	65.8
Rha-1	101.7	101.6
-2	72.3	71.8
-3	72.6	83.4
-4	74.0	73.1
-5	69.9	69.4
-6	18.5	18.5
Glc-1		106.9
-2		76.0
-3		78.7
-4		71.5
-5		79.4
-6		62.5
28-O-sugar inner		
Glc-1	95.7	95.8
-2	73.5	74.2
-3	78.9	78.6
-4	71.2	71.2
-5	79.2	79.0
-6	62.3	62.3

10

20

【0070】

【表6】

【0069】

¹H-NMR(CDC₂)

	(19)	(23)	(38)
-CH ₃	0.71 0.82 0.89 0.91 0.92 0.99. 1.12	0.73 0.86 0.89 0.92 0.92 1.02 1.12	0.72 0.84 0.89 0.92 0.92 1.01 1.12
-OAc	2.02 2.06 2.07	2.03 2.06 2.07	2.03 2.03 2.11
-OMe	3.63	3.62	3.61
H-3	3.17(dd, J=11.3, 4.8Hz)	3.26(dd, J=11.7, 4.0Hz)	3.18(dd, J=11.0, 4.0Hz)
H-18	2.86(dd, J=13.5, 4.0Hz)	2.86(dd, J=13.9, 4.4Hz)	2.86(dd, J=13.6, 4.0Hz)
H-12 sugar moiety	5.28(t, J=3.3Hz)	5.28(t, J=3.3Hz)	5.29(t, J=3.3Hz)
H-1	4.41(d, J=7.7Hz)	5.05(d, J=4.4Hz)	4.40(d, J=7.7Hz)
H-2	3.61(d, d, 9.5, 7.7Hz)	3.67(dd, J=9.9, 7.7Hz)	3.83(t, J=7.7Hz)
H-3	4.99(t, J=9.5Hz)	4.99(t, J=9.9Hz)	4.93(dd, J=7.7, 3.3Hz)
H-4	5.12(t, J=9.5Hz)	5.15(t, J=9.9Hz)	5.35(d, J=3.3Hz)
H-5	3.66(m)	4.12(m)	3.88(t, J=7.0Hz)
H-6	4.26(dd, J=12.1, 5.5Hz)	4.23(dd, J=12.5, 5.1Hz)	4.18(dd, J=7.0, 11.0Hz)
H-6'	4.07(dd, J=12.1, 2.6Hz)	4.07(dd, J=12.5, 2.6Hz)	4.06(dd, J=11.0, 7.0Hz)

【0071】

【表7】

¹H-NMR(CDC₂)

	(29)	(32)
-CH ₃	0.71 0.81 0.89 0.90 0.92 0.98 1.11	0.73 0.87 0.90 0.92 0.92 1.05 1.12
-OAc	2.08 2.02	2.05 2.13
-OMe	3.61 3.74	3.62 3.74
H-3	3.18(dd, J=11.0, 4.8Hz)	3.27(dd, J=11.4, 4.0Hz)
H-18	2.85(dd, J=13.2, 4.0Hz)	2.86(dd, J=13.4, 4.0Hz)
H-12 sugar moiety	5.27(t, J=3.6Hz)	5.28(t, J=3.3Hz)
H-1	4.46(d, J=7.7Hz)	5.16(d, J=3.7Hz)
H-2	3.64(t, J=7.7Hz)	3.72(overlapped)
H-3	5.18(dd, J=9.5, 7.7Hz)	5.10(t, J=9.9Hz)
H-4	5.14(d, J=9.5Hz)	5.23(t, J=9.9Hz)
H-5	3.99(d, J=9.5Hz)	4.41(d, J=9.9Hz)
H-6		
H-6'		

【0072】

【表8】

30

40

¹H-NMR (CDCl₃)

H-No	(21)	(24)	(39)
Aglycone	0.71, 0.81, 0.89	0.79, 0.83, 0.90	0.72, 0.83, 0.90
CH ₃	0.90, 0.92, 1.01	0.93, 0.95, 0.98	0.91, 0.92, 1.04
	1.12	1.12	1.13
H-18	2.85(dd, 13.9, 4.0)	2.86(dd, 13.6, 4.0)	2.86(dd, 13.2, 3.7)
H-3	3.09(dd, 11.0, 4.8)	3.17(dd, 11.4, 4.0)	3.10(dd, 4.0, 10.6)
H-12	5.27(t, 3.3)	5.29(t, 3.3)	5.19(t, 3.3)
OCH ₃	3.62, 3.70	3.63, 3.74	3.63, 3.71
Inner sugar			
H-1	4.44(d, 7.3)	5.10(d, 3.7)	4.43(d, 7.7)
H-2	3.79(dd, 9.1, 7.3)	3.76(dd, 9.5, 3.7)	3.94(dd, 9.9, 7.7)
H-3	5.15(dd, 9.5, 9.1)	5.34(dd, 9.9, 9.5)	4.95(dd, 9.9, 4.8)
H-4	4.90(dd, 9.9, 9.1)	4.94(t, 9.9)	5.28(dd, 4.8, 2.2)
H-5	3.66(m)	4.17(m)	3.83(dt, 2.2, 7.0)
H-6	4.24(dd, 12.5, 5.5)	4.25(dd, 12.1, 4.8)	4.16(dd, 11.0, 7.0)
H-6'	4.05(dd, 12.5, 2.6)	4.03(dd, 12.1, 1.5)	4.04(dd, 11.0, 7.0)
outer sugar			
H-1	4.74(d, 8.1)	4.66(d, 7.7)	4.76(d, 8.1)
H-2	4.92(t, 8.1)	4.93(dd, 9.5, 7.7)	4.91(dd, 9.5, 8.1)
H-3	5.14(dd, 9.5, 8.1)	5.15-5.24	5.19(t, 9.5)
H-4	5.22(t, 9.5)	5.15-5.24	5.13(t, 9.5)
H-5	3.97(d, 9.5)	3.99(d, 9.9)	4.01(d, 9.5)
-OCOCH ₃	1.99, 1.99, 1.99 2.01, 2.04, 2.09	1.98, 2.00, 2.02 2.02, 2.05, 2.06	1.98, 2.00, 2.00 2.02, 2.07, 2.14

【0073】

【表9】

¹H-NMR (CDC l₃)

H-No	(42)	(30)	(33)
Aglycone	0.73, 0.82, 0.90 0.93, 0.95, 0.99 1.12	0.71, 0.79, 0.89 0.92, 1.00, 1.12 1.25	0.73, 0.84, 0.90 0.93, 0.95, 1.00 1.12
H-18	2.87 (dd, 13.6, 4.0)	2.76 (dd, 13.6, 4.0)	2.86 (dd, 13.9, 4.0)
H-3	3.17 (dd, 11.7, 4.4)	3.09 (dd, 10.9, 4.8)	3.22 (dd, 11.4, 4.0)
H-12	5.30 (t, 3.3)	5.26 (t, 2.9)	5.29 (t, 3.0)
OCH ₃	3.63, 3.75	3.62, 3.70, 3.73	3.63, 3.74, 3.74
Inner sugar			
H-1	5.16 (d, 3.7)	4.50 (d, 7.3)	5.21 (d, 2.2)
H-2	3.96 (dd, 10.6, 3.7)	3.83 (dd, 9.2, 7.3)	3.77 (dd, 9.9, 2.2)
H-3	5.23 (dd, 10.6, 3.0)	5.10 (dd, 9.2, 9.2)	5.41 (dd, 9.9, 9.9)
H-4	5.41 (dd, 6.6, 3.0)	5.20 (dd, 9.9, 9.2)	5.07 (dd, 9.9, 9.9)
H-5	4.37 (t, 6.6)	3.99 (d, 9.9)	4.46 (d, 9.9)
H-6	4.02-4.12	—	—
H-6'	4.02-4.12	—	—
outer sugar			
H-1	4.73 (d, 7.7)	4.73 (d, 8.1)	4.66 (d, 7.7)
H-2	4.92 (dd, 9.4, 7.7)	4.91 (dd, 8.1, 9.2)	4.93 (dd, 9.1, 7.7)
H-3	5.22 (dd, 9.4, 9.4)	5.14 (dd, 9.2, 9.2)	5.15-5.25
H-4	5.21 (dd, 9.4, 9.4)	5.19 (dd, 9.5, 9.2)	5.15-5.25
H-5	4.05 (d, 9.4)	3.98 (d, 9.5)	4.00 (d, 9.1)
-OCOCH ₃	1.97, 2.00, 2.02 2.02, 2.02, 2.15	1.99, 1.99, 1.99 2.02, 2.02	1.99, 2.00, 2.01 2.02, 2.05

【0074】

【表10】

41
¹³C-NMR (C₅D₅N)

42

C-No	(22)	(25)	(40)	(43)	(31)	(34)
C-1	38.7	38.7	38.7	38.7	38.6	38.5
-2	28.2	26.1	26.1	26.2	27.8	26.2
-3	89.1	83.5	88.9	84.9	90.7	85.1
-4	39.7	39.7	39.7	39.7	39.7	39.6
-5	55.9	55.8	55.9	55.9	55.8	55.5
-6	18.4	18.6	18.4	18.6	18.3	18.6
-7	33.3	33.3	33.3	33.3	33.4	33.3
-8	39.5	39.7	39.5	39.7	39.5	39.6
-9	48.0	49.6	48.0	48.0	47.8	47.6
-10	36.9	37.1	36.7	36.9	37.1	37.0
-11	23.7	23.8	23.7	23.8	23.8	23.7
-12	122.5	122.8	122.5	122.5	122.4	122.7
-13	144.8	145.0	144.7	144.8	144.8	144.3
-14	42.2	42.1	41.9	42.0	42.0	42.0
-15	28.2	28.3	28.2	28.2	28.3	29.3
-16	23.8	23.8	23.7	23.8	23.6	23.6
-17	46.7	46.7	46.6	46.6	46.7	46.6
-18	42.0	42.0	42.1	42.1	42.0	41.8
-19	46.5	46.5	46.4	46.5	46.7	46.5
-20	31.0	30.9	30.9	30.9	30.8	30.8
-21	34.3	34.3	34.2	34.2	34.2	34.1
-22	33.2	33.2	33.1	33.2	33.1	33.1
-23	26.2	26.1	26.6	26.2	26.1	26.2
-24	16.9	17.5	16.8	17.4	16.6	17.2
-25	15.3	15.3	15.4	15.3	15.2	15.3
-26	17.4	17.6	17.3	17.4	17.2	17.3
-27	26.6	27.4	26.1	26.2	26.1	28.2
-28	180.1	176.5	172.1	173.6	176.1	180.8
-29	33.3	33.0	33.3	33.3	33.4	33.3
-30	23.8	23.5	23.7	23.8	23.8	23.7
Inner sugar						
-1	104.7	96.0	105.0	97.4	102.8	97.0
-2	84.4	83.5	83.1	79.4	77.9	85.0
-3	78.2	74.1	78.0	70.1	76.9	73.1
-4	71.5	72.8	69.6	70.6	72.9	80.0
-5	78.1	78.1	77.5	72.5	75.2	72.9
-6	62.7	62.3	62.0	62.2	176.1	177.4
outer sugar						
-1	106.4	101.6	106.5	105.7	104.2	104.7
-2	76.5	74.0	76.2	77.8	75.2	74.6
-3	77.6	76.2	76.2	76.9	77.8	76.8
-4	73.3	73.2	73.1	73.2	72.9	72.9
-5	77.9	75.3	75.1	74.8	77.7	76.4
-6	172.6	177.3	172.3	173.7	176.0	176.1

【0075】試験例

実施例で得られた本発明のグリコシドについて、以下のようして、薬理活性を調べた。すなわち、セグレンらの方法〔Methods in Cell Bio 1., 28, 432, (1970)〕によりラットの肝臓から単離した肝細胞を 2×10^6 個/mlに調整し、これを50%四塩化炭素揮発充填させたコルベン内に入れ、インキュベートして実験的肝炎を惹起させた後、各サボニンの1mgを0.1mlのハンクス液に溶かした溶液

及びコントロール(C)にはハンクス液0.1mlのみを加え、37℃で1時間インキュベートした。ついで、反応懸濁液を遠心分離(10000rpm×19分)に付し、上清液のアスパラギン酸トランスフェラーゼ(AS T)、アラニントランスフェラーゼ(ALT)活性を測定した。なお、本実験は肝炎にかかっている肝細胞からはAST、ALT等の酵素が多く遊離してくることを利用したものであり、AST、ALT活性の小さいものが肝底護効果が大いことになる。各化合物及びコントロ

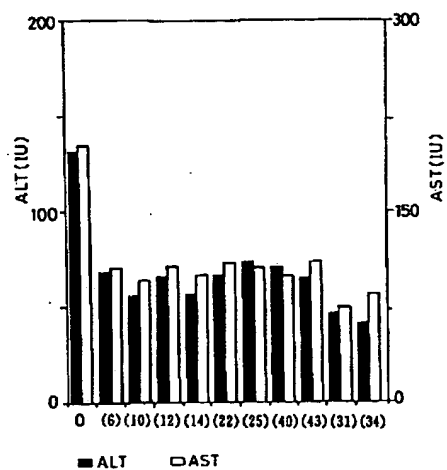
ールは各々10検体ずつを用いて行い、データはその平均値で示した。結果を図1に示す。

【図面の簡単な説明】

*【図1】試験例において、本発明化合物のAST、ALT活性を測定した結果を示す図である。

*

【図1】



(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06073084 A**(43) Date of publication of application: **15.03.94**

(51) Int. Cl.

C07H 15/256
A61K 31/70(21) Application number: **04228756**(22) Date of filing: **27.08.92**(71) Applicant: **SHIRATORI SEIYAKU KK**(72) Inventor: **SAITO SADAO**
NAGAMURA YOICHI(54) **GLYCOSIDE AND ANTIHEPATITIC AGENT**
COMPRISING THE SAME

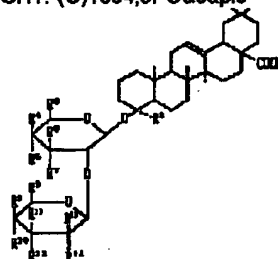
(57) Abstract

PURPOSE: To obtain the subject new compound, composed of a glycoside having a specific molecular structure, capable of manifesting remarkable suppressing effects on hepatopathy, remarkably suppressing activities of aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) in a hepatopathic model induced by carbon tetrachloride with hardly any side effects and useful as an antihepatitic agent, etc.

CONSTITUTION: The objective glycoside is expressed by formula III [R^1 is H, lower alkyl, (protected)monosaccharide residue or (protected)polysaccharide residue; R^2 is H, methyl or hydroxymethyl; R^3 and R^8 are OH, CH_2OR^3 (R^3 is H or lower alkanoyl) or $COOR^8$ (R^8 is H or lower alkyl); either of R^4 and R^5 , either of R^6 and R^7 or either of R^9 and R^{10} is H and the other is OH or lower alkanoyloxy; either of R^{11} and R^{12} or either of R^{13} and R^{14} is H and the other is OH, lower alkanoyloxy, etc.] is obtained by reacting a compound of formula I with a saccharide derivative such as formula II (Ac is acetyl) in methylene chloride in the presence of anhydrous calcium sulfate and a carbonate radical.

This glycoside is capable of manifesting remarkable suppressing effects on hepatopathy and useful as an antihepatitic agent.

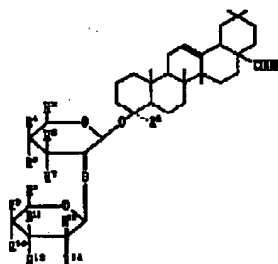
COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japlo



I



II



III

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.